



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I419875 B

(45)公告日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：099141093

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D209/02 (2006.01) A61K31/403 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01) A61P25/28 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/12/09 法國 09/05957

(71)申請人：施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

(72)發明人：卡薩拉 派屈克 CASARA, PATRICK (FR)；柯勒特 安 瑪麗 CHOLLET, ANNE-MARIE (FR)；戴諾特 亞倫 DHAINAUT, ALAIN (FR)；雷塔吉 皮耶 LESTAGE, PIERRE (FR)；帕納伊 芬妮 PANAYI, FANY (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2005/089747A1

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 0 頁

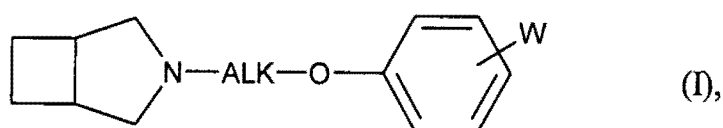
(54)名稱

新穎氮雜雙環[3·2·0]庚-3-基化合物，其製備方法及包含其之醫藥組合物

NEW AZABICYCLO [3.2.0] HEPT-3-YL COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(57)摘要

本發明係關於下式(I)化合物：



其中：

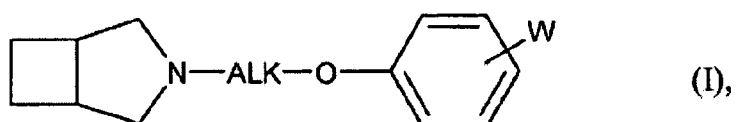
◆ ALK 表示伸烷基鏈，

◆ W 表示基團 $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad || \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{---C---N---R} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$,

其中 R 與 R' 係如說明書中之定義。

本發明係關於一種藥物。

Compounds of formula (I):



wherein:

◆ ALK represents an alkylene chain,

◆ W represents a group $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{R} \\ | \quad \parallel \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ or $\begin{array}{c} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$,

wherein R and R' are as defined in the description.

Medicament.

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99141093

※申請日：99-11-26

※IPC 分類：C07D; A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基化合物，其製備方法及包含其之醫藥組合物 (2006.01)

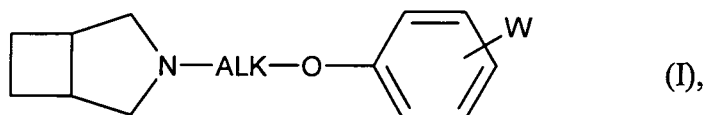
NEW AZABICYCLO[3.2.0]HEPT-3-YL COMPOUNDS, A PROCESS

FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL

COMPOSITIONS CONTAINING THEM

二、中文發明摘要：

本發明係關於下式(I)化合物：



其中：

◆ ALK表示伸烷基鏈，

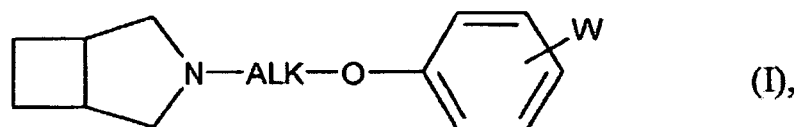
◆ W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad \parallel \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{---C---N---R} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$,

其中R與R'係如說明書中之定義。

本發明係關於一種藥物。

三、英文發明摘要：

Compounds of formula (I):



wherein:

◆ ALK represents an alkylene chain,

◆ W represents a group $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \\ \text{R}' \end{array}$ or $\begin{array}{c} \text{---C(=O)---R} \\ | \\ \text{N---R}' \end{array}$,

wherein R and R' are as defined in the description.

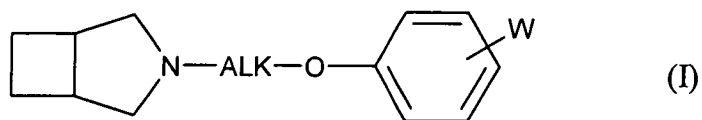
Medicament.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基化合物，關於其製備方法且關於包含其之醫藥組合物。

從藥理學觀點而言，本發明之該等化合物因其與活體內中樞組胺能系統之相互作用，而特別具價值。

【先前技術】

歸因於出生時預期壽命延長之人口老化已導致年齡相關性神經病變及尤其係阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)之發病率大幅度增加。大腦老化及尤其係年齡相關性神經病變之主要臨床表現為可能導致癡呆之記憶及認知功能缺失。

神經藥理學研究已證實，在中樞神經系統中，組織胺經由中樞組胺能系統於生理或生理病理情況中扮演神經傳遞質或神經調節物質的角色(Pell與Green, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, 9, 209-254; Schwartz等人, *Physiol. Rev.*, 1991, 71, 1-51)。因此，已證實組織胺會參與多種生理及行為過程，諸如：體溫調節、神經-內分泌調節、痛覺、晝夜節律、全身僵硬狀態、運動性、攻擊性、飲食行為、學習及記憶、及突觸可塑性(Hass等人, *Histaminergic neurones : morphology and function*, Boca Raton, FL: CRC Press, 1991, 第196至208頁; Brown等人, *Prog. Neurobiology*, 2001, 63, 637-672; Smith等人, *Neuroimmunomodulation* 2007, 14, 第317至325頁)。

於動物中進行之研究已顯示組織胺之內源性突觸外濃度增加使其可促進警醒狀態、學習及記憶過程，且可調節食物攝入(Brown等人，*Prog. Neurobiol.*, 2000, **63**, 637-672；Passani等人，*Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, **24**, 107-113)。結果，可增加更新或可使組織胺以中樞量釋放之化合物之潛在治療指示為與大腦老化、急性及慢性神經退化性疾病及精神分裂症相關之認知缺失之治療亦及情感障礙、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)(Gulhan Ercan-Sencicek等人，*New England Journal of Medicine*, 2010年5月20日，1901至1908頁)、精神分裂症、睡眠障礙、睡-醒節律紊亂及注意力不足過動綜合症之治療。此外，研究已顯示將組織胺注入參與過飽調節之中樞下視丘核可使大鼠之餵食逐漸減少。此外，組胺能傳遞之功能不足已於遺傳性肥胖大鼠中得到證實(Machidori等人，*Brain Research*, 1992, **590**, 180至186頁)。因此，飲食行為紊亂及肥胖亦為本發明化合物之潛在治療指示。

【發明內容】

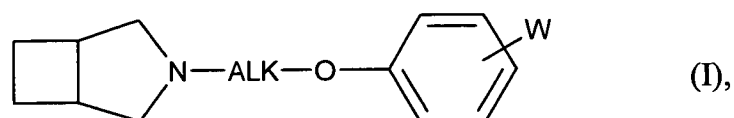
本發明係關於新穎的氮雜雙環化合物，其與申請案WO 2005/089747中提及之化合物的不同處在於存在3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷環系統。

令人驚訝地，不同於申請案WO 2005/089747之化合物的該結構可提供不但具有傑出促認知性質而且具有有效喚醒、抗鎮定、抗催眠及抗焦慮性質之本發明化合物。

在神經學水平上，活性之該組合不但開闢與大腦老化、

神經退化性疾病或顱腦創傷相關之認知障礙之新穎治療的路徑，而且開闢與諸如睡眠障礙、無精打采及/或抑鬱狀態之該等病症相關之精神行為病症之治療路徑。此外，本發明之該等化合物之藥理學範疇亦使其可展望於精神領域中用於(例如)妥瑞氏症候群、精神分裂症、情感障礙或睡眠障礙之新穎治療。

更特定言之，本發明係關於下式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體、亦及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽：



其中：

◆ ALK表示伸烷基鏈，

◆ W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad || \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{---C(=O)---N---R} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$,

其中R與R'彼此獨立地各自表示氫原子或視情況經選自鹵素、羥基及烷氧基之一或多個基團取代之直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

應瞭解：

- 術語「伸烷基」指示含2至6個碳原子之直鏈或分支鏈二價基，
- 術語「烷氧基」指示烷基-氧基，其中為直鏈或分支鏈之該烷基鏈含有1至6個碳原子。

醫藥可接受酸中，在不顯示任何限制下，可能提及鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富馬酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、抗壞血酸、草酸、甲磺酸、樟腦酸等等。

醫藥可接受鹼中，在不顯示任何限制下，可能提及氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙胺、第三丁胺等等。

較佳之式(I)化合物為該等其中之W基團係位於對位者。

ALK較佳表示含2至6個碳原子之直鏈二價基，諸如，例如伸乙基、伸丙基或伸丁基，再更佳為伸丙基。

本發明之一特定實施例係關於其中之W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$ 之式(I)化合物。

本發明之另一特定實施例係關於其中之W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{R} \\ | \quad \parallel \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ 之式(I)化合物。

有利地，R與R'彼此獨立地各自表示氫原子、甲基或乙基，該等基團可視情況經甲氧基取代。

更特定言之，W表示基團 -CO-NH-CH₃、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NH₂、-CO-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CO-CH₃、-N(CH₃)-CO-CH₃ 或 -NH-CO-CH₂-OCH₃。

內消旋構形之化合物為特別佳。

又更特定言之，本發明係關於以下的式(I)化合物、及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽：

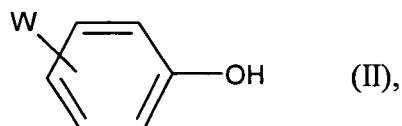
- 4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯甲醯胺，
- *N*-(4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}

苯基)乙醯胺，

- 4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}-*N,N*-二甲基苯甲醯胺，
- *N*-(4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯基)-*N*-甲基乙醯胺。

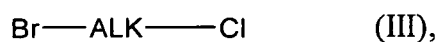
該等與醫藥可接受酸之加成鹽中，較佳為更特定言之鹽酸鹽、草酸鹽及檸檬酸鹽。

本發明亦關於一種製備式(I)化合物之方法，該方法之特徵在於使用下式(II)化合物作為起始物質：

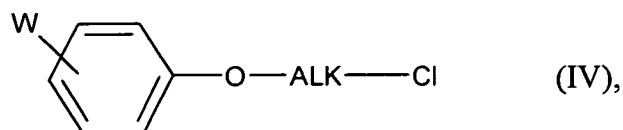


其中 W 係如式(I)所定義，

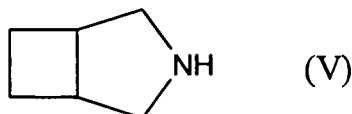
在鹼性介質中，使其中之 ALK 係如式(I)定義之下式(III)化合物與該式(II)化合物縮合：



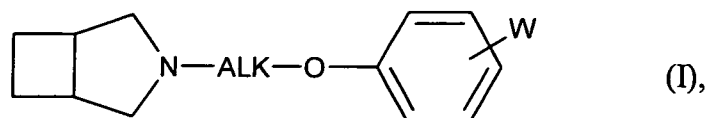
獲得其中之 W 與 ALK 係如前文定義之下式(IV)化合物：



使下式(V)化合物與其縮合：



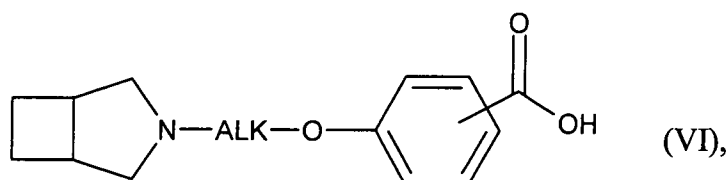
得到如前文定義之下式(I)化合物：



其可根據習知分離技術純化，若需要，則可轉化成其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽形式，且在合適之情況下，根據習知分離技術分離成其之光學異構體。

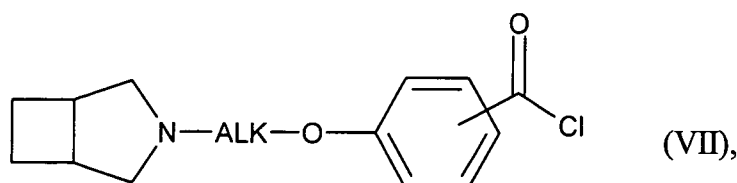
式(II)、(III)及(V)之該等化合物可於市面獲得或可由習此相關技術者利用文獻所述之習知化學反應獲得。

或者，其中之ALK基團係如前文定義之下式(VI)化合物：



可藉由偶合式NHRR'-之胺而使用作為式(I/a)化合物(其中之W表示-CONRR'基團之式(I)化合物之特例)之合成中間物，其中R與R'係如式(I)之定義。

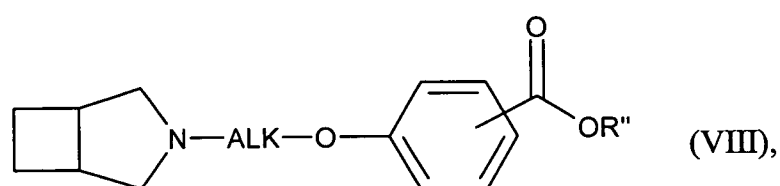
類似地，其中之ALK基團係如前文定義之下式(VII)化合物：



可藉由偶合式NHRR'-之胺而使用作為式(I/a)化合物(其中之

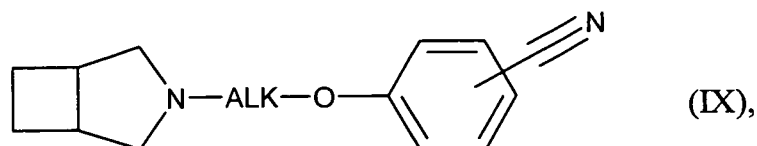
W表示-CONRR'基團之式(I)化合物之特例)之合成中間物，其中R與R'係如式(I)之定義。

此外，式(I/a)化合物(其中之W表示-CONRR'基團之式(I)化合物之特例)亦可藉由使用其中之ALK基團係如前文定義且R"表示直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基或苄基之下式(VIII)化合物縮合其中之R與R'係如式(I)之定義之胺NHRR'而獲得：



式(VIII)之該等化合物係經由前文顯示之對應之羧酸(VI)或醯基氯(VII)製得。

最後，亦可藉由使下式(IX)化合物水解而獲得式(I/a)化合物：



其中ALK基團係如前文定義。

式(I)化合物之藥理學研究已顯示其藉由促進記憶與學習過程，亦及喚醒、抗鎮定、抗催眠及抗焦慮性質而具有促進認知性質。

在神經學層級上，根據本發明之化合物可用於治療與大腦老化或神經退化性疾病(諸如阿茲海默氏症、帕金森氏

症、皮克氏症(Pick's diseases)、路易體癡呆(Lewy body dementias)、額葉及皮質下癡呆、額顳葉型失智症、血管性失智、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)及多發性硬化症)相關之認知障礙，可用於新穎治療與顱腦創傷相關之認知障礙，然亦可用於治療與諸如睡眠障礙、無精打采及焦慮-抑鬱狀態之該等病症相關之精神行為病症。與阿茲海默氏症及帕金森氏症相關之睡眠障礙(諸如日間過度嗜睡)尤其係為標的。此外，與帕金森氏症相關之運動障礙亦可藉由本發明之化合物治療。

在精神病學層級上，該等化合物可用於治療情感障礙，且更尤其用於治療焦慮抑鬱狀態、妥瑞氏症候群、精神分裂症及與其相關之認知障礙、及疼痛，且亦用於治療睡眠障礙、睡-醒節律紊亂及注意力不足過動綜合症(ADHD)。在睡眠障礙中，更特定言之可提及發作性睡眠症及睡眠呼吸暫停。睡眠障礙諸如因阻塞性睡眠呼吸暫停綜合症或因注意力不足過動綜合症產生之睡眠過度、亦及日間過度嗜睡亦為標的。

本發明亦關於一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物與一種或多種醫藥可接受賦形劑之組合。

在根據本發明之醫藥組合物中，活性成份之重量比例(活性成份重量/組合物總重量)為1至50%。

在根據本發明之醫藥組合物中，更特定言之可提及適於口服、非經腸道投藥、經鼻投藥、經皮或由皮投藥、直腸投藥、經舌投藥、經眼投藥或呼吸投藥之彼等，特定言之

為錠劑或糖衣錠、舌下錠劑、藥囊、包狀製劑、膠囊、glossette、喉糖、栓劑、乳膏、軟膏、皮膚凝膠、及可飲用或可注射之安瓿劑。

有效劑量可根據患者的性別、年齡及體重，投藥途徑，治療指示之性質，及任何相關之治療變化，且針對每天投藥1至3次之治療而言，為0.05 mg至500 mg/24小時。

式(I)化合物與左旋多巴(L-dopa)之聯合，且又更特定言之4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯甲醯胺或其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽與左旋多巴之聯合，亦構成本發明之組成部分。此類型之聯合可用於治療帕金森氏症之認知及運動障礙。

【實施方式】

以下實例說明本發明然並不以任一方式限制本發明。該等實例中所述化合物之結構係根據常用的分光光度技術(紅外、NMR、質譜法等等)測定。

作為資訊，下文中之所有化合物皆具有內消旋型立體化學。

實例1，合成途徑A：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽

步驟1：4-(3-氯丙氧基)苯甲醯胺

使存於10 ml乙腈中由0.004 mol 4-羥基苯甲醯胺、0.004 mol 1-溴-3-氯丙烷及0.006 mol碳酸鉀組成之混合物在回流下加熱5小時。

步驟2：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}

苯甲醯胺

於環境溫度下，將 0.004 mol (1R,5S)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚烷(其合成描述於出版刊物 *J. Med. Chem.* 1967, 10, 621-623)、及 0.002 mol 碘化鈉添加至步驟 1 之反應混合物。然後，繼續回流加熱 16 小時。濾除沉澱物且利用乙腈清洗。將濾液濃縮至乾。使殘餘物溶解於二氯甲烷。先藉由氫氧化鈉溶液然後藉由水萃取所得溶液，之後經硫酸鎂乾燥及濃縮至乾。該殘餘物係藉由製備層析技術於 Lichroprep RP-18 相上進行純化。

質譜： $[M+H]^+$ 理論 $m/z=275.1760$ ；試驗 $m/z=275.1773$

步驟 3：4-{3-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}

苯甲醯胺鹽酸鹽

使於步驟 2 中獲得之產物溶於其中添加了 2 ml 2 N HCl 醚溶液之 10 ml 乙醇中。將由此獲得之產物濾除，用乙醇清洗及在真空中乾燥。

元素微量分析：

	%C	%H	%N	%Cl
計算值	61.83	7.46	9.01	11.41
實驗值	61.33	7.37	8.85	11.50

實例 1，途徑 B：4-{3-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]

丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽

步驟 1：4-{3-[(1R,5S)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}

苄腈

試驗程序係與實例 1，合成途徑 A 之步驟 1 及 2 之試驗程序

相同，且在步驟1中，由4-羥基苄腈代替4-羥基苯甲醯胺。

步驟2：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}

苯甲醯胺鹽酸鹽

使於以上步驟中獲得之化合物(2.2 g)溶於90 ml乙醇中，且於回流下在5.1 g KOH存在下加熱18小時。將混合物傾注於90 ml水中，然後在真空中濃縮至一半體積。將所得之固狀物濾除，用異丙醚清洗，然後乾燥。根據實例1，合成途徑A之步驟3之程序製得鹽酸鹽。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl
計算值	61.83	7.46	9.01	11.41
實驗值	61.69	7.39	8.77	11.47

實例1，途徑C：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]

丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽

步驟1：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}

苯甲酸甲酯

試驗程序係與實例1，合成途徑A之步驟1及2之試驗程序相同，且在步驟1中，由4-羥基苯甲酸甲酯代替4-羥基苯甲醯胺。

步驟2：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}

苯甲酸

使3.5 g步驟1之化合物、12.7 ml 2 N氫氧化鈉溶液及8 ml甲醇之混合物在回流下加熱1小時。將12.7 ml 2 N HCl添加至經於冰浴中冷卻之該反應混合物。沉澱物係利用水

洗滌且在真空中乾燥。

元素微量分析：

	%C	%H	%N
計算值	69.79	7.69	5.09
實驗值	69.67	7.73	5.44

步驟3：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}

苯甲醯氯鹽酸鹽

使1.8 g步驟2所述產物與20 ml亞硫醯氯之混合物在回流下加熱2小時。使反應混合物在真空中濃縮且與甲苯共蒸發2次。使固體殘餘物於乙醚中均質化，過濾及在真空中乾燥。

步驟4：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}

苯甲醯胺鹽酸鹽

於0°C下，將4 ml 2 N氯甲醇逐滴添加至在二氯甲烷中之1 g步驟3所述產物之溶液。然後於環境溫度下使混合物攪拌1小時，且先用2 N氫氧化鈉溶液然後再用水洗滌。使有機相經硫酸鎂乾燥繼而濃縮。使殘餘油溶於其中添加了2 ml 2 N HCl醚溶液之10 ml乙醇中。將由此獲得之產物濾除，利用乙醇清洗並在真空中乾燥。

元素微量分析：

	%C	%H	%N	%Cl
計算值	61.83	7.46	9.01	11.41
實驗值	61.57	7.40	8.71	11.53

實例2：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}

苯甲醯胺

試驗程序重複實例1，合成途徑A之步驟1及2。

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.04	8.08	10.21
實驗值	69.24	7.58	9.76

實例3：4-{2-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]乙氧基}

苯甲醯胺

試驗程序係與實例1，合成途徑A之步驟1及2相同，且在步驟1中，由1-溴-2-氯乙烷代替1-溴-3-氯丙烷。

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算值	69.21	7.74	10.76
實驗值	69.00	7.72	10.58

實例4：4-{4-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丁氧基}

苯甲醯胺

試驗程序係與實例1，合成途徑A之步驟1及2相同，且在步驟1中，由1-溴-4-氯丁烷代替1-溴-3-氯丙烷。

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.80	8.39	9.71
實驗值	69.18	8.28	9.37

實例5：N-(4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氯雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯基)乙醯胺

試驗程序係與實例1，合成途徑A之步驟1及2相同，且在步驟1中，由N-(4-羥基苯基)乙醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.80	8.39	9.71
實驗值	70.54	8.35	10.22

實例6：N-(4-{2-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]乙氧基}苯基)乙醯胺

試驗程序係與實例3相同，且由N-(4-羥基苯基)乙醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.04	8.08	10.21
實驗值	69.44	7.96	9.96

實例7：N-(4-{4-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丁氧基}苯基)乙醯胺

試驗程序係與實例4相同，且由N-(4-羥基苯基)乙醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算值	71.49	8.67	9.26
實驗值	71.02	8.58	8.93

實例8：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}-N,N-二甲基苯甲醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例1，合成途徑A之試驗程序相同，且在步驟1中，由4-羥基-*N,N*-二甲基苯甲醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl
計算值	63.80	8.03	8.27	10.46
實驗值	63.29	7.95	8.19	10.50

實例9：4-{2-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-2-基]乙氧基}-*N,N*-二甲基苯甲醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例3相同，且由4-羥基-*N,N*-二甲基苯甲醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。將由此獲得之化合物根據實例1，合成途徑A之步驟3之程序轉化成鹽。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
計算值	62.86	7.76	8.62	10.91	10.91
實驗值	62.54	7.66	8.40	10.66	10.67

實例10：4-{4-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丁氧基}-*N,N*-二甲基苯甲醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例4相同，且由4-羥基-*N,N*-二甲基苯甲醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。然後將2 ml 2 N鹽酸添加至由此於10 ml乙醇中獲得之化合物。將所獲得之產物濾除，利用乙醚清洗且在真空中乾燥。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl
計算值	64.67	8.28	7.94	10.05
實驗值	64.39	7.76	7.94	10.62

實例 11：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}-*N,N*-二乙基苯甲醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例 1，合成途徑 A 之試驗程序相同，且在步驟 1 中，由 4-羥基-*N,N*-二乙基苯甲醯胺代替 4-羥基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
計算值	65.47	8.52	7.63	9.66	9.66
實驗值	64.66	8.25	7.59	10.56	10.13

實例 12：4-{2-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]乙氧基}-*N,N*-二乙基苯甲醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例 3 相同，且由 4-羥基-*N,N*-二乙基苯甲醯胺代替 4-羥基苯甲醯胺。將由此獲得之化合物根據實例 1，合成途徑 A 之步驟 3 之程序轉化成鹽。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl
計算值	64.67	8.28	7.94	10.05
實驗值	64.57	7.91	8.03	9.65

實例 13：4-{4-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丁氧基}-*N,N*-二乙基苯甲醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例4相同，且由4-羥基-*N,N*-二乙基苯甲醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。然後將2 ml 2 N鹽酸添加至由此於10 ml乙醇中獲得之化合物。將所獲得之產物濾除，利用乙醚清洗，然後在真空中乾燥。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl
--	-----	-----	-----	------

計算值	66.21	8.73	7.35	9.31
-----	-------	------	------	------

實驗值	67.41	8.34	7.67	12.01
-----	-------	------	------	-------

實例14：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}-*N*-甲基苯甲醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例1，合成途徑A之試驗程序相同，且在步驟1中，由4-羥基-*N*-甲基苯甲醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
--	-----	-----	-----	------	------

計算值	62.86	7.76	8.62	10.91	10.91
-----	-------	------	------	-------	-------

實驗值	62.57	7.68	8.61	11.10	10.99
-----	-------	------	------	-------	-------

實例15：4-{2-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-2-基]乙氧基}-*N*-甲基苯甲醯胺

試驗程序係與實例3相同，且由4-羥基-*N*-甲基苯甲醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算值	70.04	8.08	10.21
實驗值	69.66	7.98	10.21

實例 16：4-{4-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丁氧基}-*N*-甲基苯甲醯胺

試驗程序係與實例 4 相同，且由 4-羥基-*N*-甲基苯甲醯胺代替 4-羥基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算值	71.49	8.67	9.26
實驗值	70.99	8.47	8.40

實例 17：*N*-(4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯基)-*N*-甲基乙醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例 1，合成途徑 A 之試驗程序相同，且在步驟 1 中，由 *N*-(4-羥基苯基)-*N*-甲基乙醯胺代替 4-羥基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
計算值	63.80	8.03	8.27	10.46	10.46
實驗值	64.07	7.97	7.88	10.16	10.30

實例 18：*N*-(4-{2-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-2-基]乙氧基}苯基)-*N*-甲基乙醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例 3 相同，且由 *N*-(4-羥基苯基)-*N*-甲基

乙醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。將由此獲得之化合物根據實例1，合成途徑A之步驟3之程序轉化成鹽。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
計算值	62.86	7.76	8.62	10.91	10.91
實驗值	62.14	7.86	8.06	11.32	10.73

實例 19： *N*-(4-{4-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丁氧基}苯基)-*N*-甲基乙醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例13相同，且由*N*-(4-羥基苯基)-*N*-甲基乙醯胺代替4-羥基-*N,N*-二乙基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
計算值	64.67	8.28	7.94	10.05	10.05
實驗值	64.25	7.79	7.89	10.47	10.14

實例 20： *N*-(4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺

試驗程序係與實例1，合成途徑A之步驟1及2相同，且在步驟1中，由*N*-(4-羥基苯基)-2-甲氧基乙醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算值	67.90	8.23	8.80
實驗值	67.88	8.22	8.97

實例 21： *N*-(4-{2-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]乙氧基

基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例3相同，且由N-(4-羥基苯基)-2-甲氧基乙醯胺代替4-羥基苯甲醯胺。然後將2 ml 2 N鹽酸添加至由此於10 ml乙醇中獲得之化合物。將所獲得之產物濾除，利用乙醚清洗，然後在真空中乾燥。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
計算值	59.91	7.39	8.22	10.40	10.40
實驗值	59.76	7.44	8.12	10.66	10.36

實例22：N-(4-{4-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丁氧基}苯基)-2-甲氧基乙醯胺鹽酸鹽

試驗程序係與實例13相同，且由N-(4-羥基苯基)-2-甲氧基乙醯胺代替4-羥基-N,N-二乙基苯甲醯胺。

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
計算值	61.86	7.92	7.59	9.61	9.61
實驗值	61.61	7.83	7.42	9.80	9.41

實例23：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯甲醯胺草酸鹽

試驗程序係重複實例1，合成途徑A之步驟1及2。然後，將0.32 g草酸添加至0.38 g由此於6 ml乙醇中獲得之化合物。將所獲得之產物濾除，利用乙醚清洗，然後在真空中乾燥。

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算值	59.33	6.64	7.69
實驗值	58.99	6.61	7.49

實例 24：4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}

苯甲醯胺檸檬酸鹽

在 1.2 當量單水合檸檬酸存在下，使 1 當量之實例 1，合成途徑 A 之步驟 2 之化合物溶於水中以得到標題產物。

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算值	56.65	6.48	6.01
實驗值	56.49	6.60	5.99

藥理學研究

實例 A：NMRI 小鼠中大腦 N¹-甲基組織胺量

根據 Taylor 等人 (Biochem. Pharm., 1992, **44**, 1261-1267) 之方法進行之此研究的目的係評價本發明化合物作為 H₃ 型中樞組織胺受體拮抗劑之活體外活性。該活性係藉由在經口服途徑利用試驗化合物治療之後測定組織胺主要代謝物之 N¹-甲基組織胺的大腦量而顯示。大腦 N¹-甲基組織胺濃度之增加顯示因該等 H₃ 型中樞組織胺受體之阻斷導致之組織胺轉化增加。

使 NMRI 小鼠 (18 至 20 g) 經口服途徑利用本發明之化合物或利用其載劑 (20 ml/kg) 治療。在藥理治療後 1 小時，殺死動物；切除大腦，冷凍於液態氮中，稱重，然後於 4°C 下在 0.1 N HClO₄ 中進行均質化。使經均質化之產物離心

(15000 g, 17分鐘, 4°C)。回收上清液並分成等份試樣。將該等份試樣冷凍於液態氮中, 且在進行分析之前儲存於-80°C下。

大腦N¹-甲基組織胺量之測定係藉由毛細管電泳法進行。組織N¹-甲基組織胺量係以μg/g新鮮腦表示。經載劑治療之動物(對照組)與經本發明之化合物治療之動物之間之大腦N¹-甲基組織胺量之比較係藉由單因素方差分析, 若需要, 接著藉由互補分析(鄧恩氏試驗(Dunnett's test))進行。

結果顯示, 在3 mg/kg PO之劑量下, 本發明之化合物可顯著地增加內源性大腦N¹-甲基組織胺濃度。因此, 實例1、5、8及17之化合物可使大腦N¹-甲基組織胺濃度增加100%以上。

實例B: 覺醒Wistar大鼠之腦電圖記錄

使電極長期植入於成年Wistar雄鼠中, 位於額葉及頂葉皮質之表皮中。在隔音室內, 進行置於籠中之大鼠之皮質腦電圖(EEG)記錄。在各次投藥時間間隔最短為3天之同日的10點, 以任意經腹膜內途徑之方式投與該等化合物及載劑, 使得各大鼠可使用作為其自身之對照組。將在連續30分鐘期間內, 在慢波睡眠期間佔主導然在不眠及逆轉睡眠(paradoxical sleep)期間消失之慢δ活動(1至4 Hz)之絕對功率平均。在30分鐘內, 慢δ活動功率之高值及低值分別為不眠及已眠之訊號。結果顯示, 在大鼠中, 本發明之化合物可使皮質不眠增加(δ波減少)。

藉由實例方式，以3 mg/kg IP之劑量投與之實例1化合物導致在120分鐘內慢 δ 波之功率明顯減小，此乃皮質活動及不眠之訊號。

實例 C：Wistar大鼠中與巴比妥之相互作用

此試驗之目標係測定本發明化合物之抗鎮定、喚醒及/或抗催眠性質。將大鼠置於個別的籠中且給予注射巴比妥(170 mg/kg IP)。然後在注射巴比妥後之4小時測定睡眠持續時間，其係基於正位反射之損失而測定。本發明化合物或其載劑係在投與巴比妥前30分鐘經口服途徑投與。結果證實本發明之化合物具有有效之抗鎮定、抗催眠及/或喚醒活性。

例如，於10 mg/kg PO之劑量下，實例1之化合物可使因巴比妥導致睡眠之持續時間縮短-81%。

實例 D：Sprague-Dawley大鼠之物件目標識別

此Sprague-Dawley大鼠物件目標識別試驗(Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59)係基於動物之自發探索性活動且具有人類情景記憶之特徵。此記憶試驗對老化(Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180)及膽鹼能性機能障礙(Pharm. Biochem. Behav. 1996, 53(2), 277-283)敏感，且係基於形狀極相似之2個物件目標(一者熟悉，另一者為新)之探索差異。試驗之前，先使動物習慣環境(圍欄，無物件目標)。在第一階段之過程中，將大鼠置於其中存在2個相同物件目標之該圍欄中(3分鐘)。針對各物件目標測定探索持續時間。在24小時後之第二階段之過程(3分鐘)中，由一

新物件目標替換2個物件目標中之1者。針對各物件目標測定探索持續時間。評價標準為第二階段過程中針對新物件目標及針對熟悉物件目標之探索時間之間之差值(δ , 以秒表示)。使先前在各階段之前60分鐘經口服途徑由載劑治療之對照組動物以相同方式探索該熟悉物件目標及該新物件目標, 其指示較早引入之物件目標已被忘記。經有助於記憶認知之化合物處理之動物優先探索新物件目標, 其指示已記起較早引入之物件目標。

例如, 經本發明實例1獲得之結果顯示於3 mg/kg PO之劑量下之差值(δ)為約8秒, 其顯示本發明之化合物極大程度地提高了記憶, 即使係在低劑量下。

實例E: Wistar大鼠之社會識別

最初描述於1982年(J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006)之社會識別試驗隨後已由多位學者(Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368; Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268)提出用於研究新穎化合物之記憶認知效應。此試驗係基於大鼠嗅覺記憶之自然表現及其自然忘記的趨勢, 且可藉由成年大鼠識別同種年幼動物進行記憶評價。將以任意方式取得之幼鼠(21天)置於住有成年大鼠之籠中5分鐘。在視訊裝置之輔助下, 實驗者觀察該成年大鼠之社會識別行為並測定其之總持續時間。然後將該幼鼠從成年大鼠籠中移走, 且在第二次引入之前置於其自身籠中。使該成年大鼠經腹膜內途徑給予試驗化合物, 且在2小時後, 又被帶入幼鼠存在(5分鐘)之情況。然後再次觀察社會識別行為並

測量其之持續時間。評價標準為2次接觸之「識別」時間之間之差值(T2-T1)(以秒表示)。

由實例1獲得之結果顯示，針對1及3 mg/kg IP之劑量而言之差值(T2-T1)分別為24秒及36秒，此點顯示本發明之化合物極大地提高了記憶，即使係在低劑量下。

實例F：NMRI小鼠之懸尾試驗

小鼠懸尾試驗(Porsolt等人，*Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1987, 288, 11)可偵測化合物之精神藥理學性質。使NMRI小鼠之尾巴在膠帶條之幫助下經鉤懸掛6分鐘：藉助運動感測器自動測量不動時間。使該等動物在懸尾之前24小時及30分鐘用本發明化合物或其載劑經腹膜內途徑處理。

結果顯示，在以10 mg/kg IP之劑量投藥之情況下，實例1使得不動時間增加119%。此結果顯示本發明之該等化合物具有抗焦慮性質。

實例G：覺醒大鼠之大腦內紋狀體微量透析

覺醒大鼠之大腦內微量透析使其可評價化合物對神經傳遞質(諸如多巴胺)釋放進入小型腦結構(特定言之紋狀體)之細胞外間隙之影響。

此技術係以兩步驟實施：手術步驟(於經麻醉之動物上進行套管導向器之立體定位植入)及於覺醒動物上進行之微量透析步驟(收集腦胞外液樣本)。

使Wistar品系雄鼠(280至320 g)麻醉並置於立體定位儀中。依據Paxinos與Watson (1996)著之圖冊，相對於囑門，依據以下立體定位座標值將套管導向器植入該等動物之紋

狀體中：前後軸-1 mm，偏側化+2.8 mm，深度-3 mm。

在手術後1週時，將微透析探針(CMA11，長4 mm, Phymep)嵌入該套管導向器中。將該等動物置於實驗籠中並使探針入口連接至連續輸注人造腦脊髓液(流速1 μ l/min)之泵。在2小時之穩定期後，開始收集微透析液。樣本係在基線條件下進行收集(4個樣本)，然後在化合物之腹膜內投藥之後進行收集(6個後處理樣本)。各微透析液中多巴胺之細胞外量係採用結合電化學檢測之液相層析技術進行評估。評估值係以相對基線值(參照值100%)之平均值 $\pm$ SEM表示。

結果顯示本發明之實例1可在10 mg/kg i.p之劑量下使內源性大腦多巴胺濃度顯著增加+123%(相較於基礎值)。

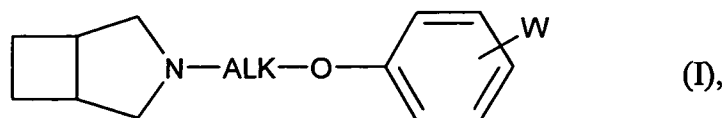
實例H：醫藥組合物

製備1000個各含100 mg活性組分之錠劑之配方：

實例1之化合物	100 g
羥丙基纖維素	20 g
聚乙烯吡咯啉酮	20 g
小麥澱粉	150 g
乳糖	900 g
硬脂酸鎂	30 g

七、申請專利範圍：

1. 一種下式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體、亦及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽，



其中：

ALK表示伸烷基鏈，

W表示基團 $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad || \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{---C---N---R} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$ ，

其中R與R'彼此獨立地各自表示氫原子或視情況經選自鹵素、羥基及烷氧基之一或多個基團取代之直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

其中：

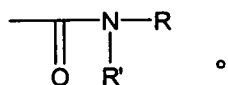
術語「伸烷基」指示含2至6個碳原子之直鏈或分支鏈二價基，

術語「烷氧基」指示烷基-氧基，其中為直鏈或分支鏈之該烷基鏈含有1至6個碳原子。

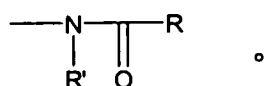
2. 如請求項1之式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體、亦及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽，其中該W基團係位於對位。
3. 如請求項1之式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體、亦及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽，其中ALK表示含2至4個碳原子之直鏈二價基。
4. 如請求項1之式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構

體、亦及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽，其中 ALK 表示伸丙基。

5. 如請求項 1 之式 (I) 化合物、其對映異構體及非對映異構體、亦及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽，其中 W 表示基團



6. 如請求項 1 之式 (I) 化合物、其對映異構體及非對映異構體、亦及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽，其中 W 表示基團



7. 如請求項 1 之式 (I) 化合物、其對映異構體及非對映異構體、亦及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽，其中 R 與 R' 彼此獨立地各自表示氫原子、甲基或乙基，該等基團可視情況經甲氧基取代。

8. 如請求項 1 之式 (I) 化合物、其對映異構體及非對映異構體、亦及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽，其中 W 表示基團 -CO-NH₂、-CO-NH-CH₃、-CO-N(CH₃)₂、-CO-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CO-CH₃、-N(CH₃)-CO-CH₃ 或 -NH-CO-CH₂-OCH₃。

9. 如請求項 1 之式 (I) 化合物、其對映異構體及非對映異構體、亦及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽，該化合物為下列：

4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯甲醯胺，

N-(4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯基)乙醯胺，

4-{3-[(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}-N,N-

二甲基苯甲醯胺，

N-(4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯基)-*N*-甲基乙醯胺。

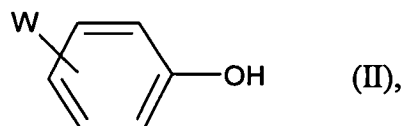
10. 如請求項1之式(I)化合物、其對映異構體及非對映異構體、亦及其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽，其為下列：

4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯甲醯胺鹽酸鹽，

4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯甲醯胺草酸鹽，

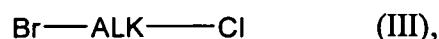
4-{3-[(1*R*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基]丙氧基}苯甲醯胺檸檬酸鹽。

11. 一種製備如請求項1之式(I)化合物之方法，其特徵在於使用下式(II)化合物作為起始物質：

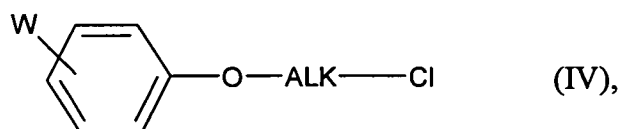


其中 W 係如請求項1之定義，

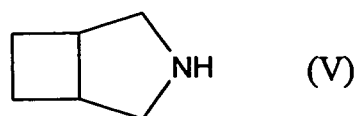
在鹼性介質中，使其中之 ALK 係如式(I)定義之下式(III)化合物與該式(II)化合物縮合：



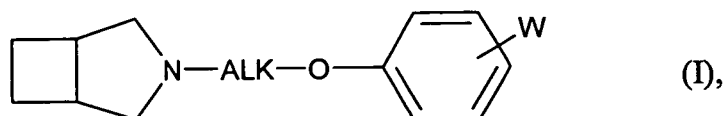
獲得其中 W 與 ALK 係如前述定義之下式(IV)化合物：



使下式(V)化合物與其縮合：

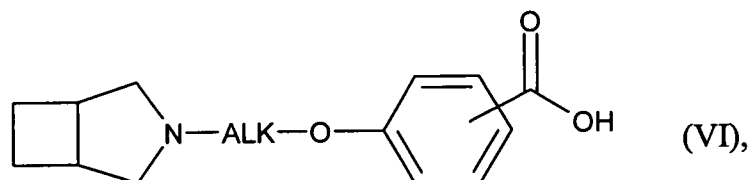


得到如前述定義之下式(I)化合物：



其可純化，若需要，可將其轉化成其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽，且分離成其光學異構體。

12. 一種下式(VI)化合物，



其中該ALK基團係如請求項1定義，

其係用作式(I/a)化合物(其中W表示基團-CONRR'之如請求項1之式(I)化合物之情況)之合成中間物，其中W、R及R'係如請求項1定義。

13. 一種醫藥組合物，其包含一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物、或其與醫藥可接受酸或鹼之加成鹽作為活性成份，與一或多種醫藥可接受賦形劑組合。

14. 如請求項13之醫藥組合物，其係用於治療與大腦老化、與神經退化性疾病或與顱腦創傷相關之認知及精神行為病症。

15. 如請求項14之醫藥組合物，其係用於治療與阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、皮克氏症(Pick's disease)、路易體癡呆(Lewy body dementias)、額葉及皮質下癡呆、額顳葉型失智症、血管性失智、亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's disease)及多發性硬化症相關之認知及精神行為病症。
16. 如請求項14之醫藥組合物，其係用於治療精神行為病症，選自於睡眠障礙、無精打采及焦慮-抑鬱狀態。
17. 如請求項16之醫藥組合物，其係用於治療與阿茲海默氏症及與帕金森氏症相關之睡眠障礙。
18. 如請求項13之醫藥組合物，其係用於治療與帕金森氏症相關之運動障礙。
19. 如請求項13之醫藥組合物，其係用於治療情感障礙、焦慮抑鬱狀態、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)、精神分裂症及與其相關之認知障礙、及疼痛，且亦用於治療睡眠障礙、睡-醒節律紊亂及注意力不足過動綜合症。
20. 如請求項19之醫藥組合物，其中該睡眠障礙係選自於發作性睡眠症、因阻塞性睡眠呼吸暫停綜合症或因注意力不足過動綜合症產生之睡眠過度、亦及日間過度嗜睡。
21. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物與左旋多巴(L-dopa)之組合。
22. 如請求項21之組合，其係用於治療帕金森氏症之認知及運動障礙。